

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-212-4-28-36>

Полиморфизм гена гемохроматоза HFE и поздняя кожная порфирия*

Кривошеев А. Б.¹, Кондратова М. А.¹, Гуражева А. А.², Максимов В. Н.^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (Красный проспект, д. 52, г. Новосибирск, 630091, Россия)

² Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», (ул. Б. Богаткова, д. 175/1, г. Новосибирск, 630089, Россия)

Для цитирования: Кривошеев А. Б., Кондратова М. А., Гуражева А. А., Максимов В. Н. Полиморфизм гена гемохроматоза HFE и поздняя кожная порфирия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;212(4): 28–36. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-212-4-28-36

✉ Для переписки:

Кривошеев

Александр

Борисович

krivosheev-ab

@narod.ru

Кривошеев Александр Борисович, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского
Кондратова Мария Александровна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского
Гуражева Анна Александровна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний
Максимов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний

Резюме

* Иллюстрации
к статье –
на цветной
вклейке в журнал
(стр. II–III).

Цель. Изучение частоты генотипов и аллелей мутаций C282Y и H63D в гене HFE у больных поздней кожной порфирией (ПКП) Западно-Сибирского региона и их влияния на клинические и биохимические особенности заболевания.

Материалы и методы. Наблюдали 14 больных с ПКП, которым проведено комплексное общеклиническое и инструментальное обследование. Целенаправленно определяли показатели экскреторного профиля показателей порфиринового обмена, проводили молекулярно-генетическое обследование, определяя генотипы и аллели мутаций C282Y и H63D гена гемохроматоза HFE.

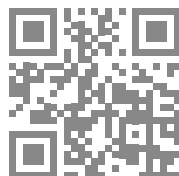
Результаты и обсуждение. Молекулярно-генетическое исследование установило, что мутация гена HFE обнаружена у 7 пациентов (50,0%). Аллель 282Y обнаружен у 2 (14,3%), аллель 63D — у 5 больных (35,7%). К факторам риска манифестации ПКП относилось частое употребление алкоголя и хроническая HCV-инфекция. Чаще регистрировался генотип 1b (9 человек), реже — генотип 3a (4 человека). Экскреторный профиль показателей порфиринового обмена у пациентов обеих групп превышал контрольные значения. Показатели порфиринового обмена у пациентов без мутаций в гене HFE были достоверно выше аналогичных показателей у больных с мутацией в гене HFE.

Выводы. Мутации в гене гемохроматоза HFE при ПКП найдены у 50% больных. Чаще регистрировалась мутация H63D. Уровень нарушений порфиринового обмена у больных с мутациями в гене гемохроматоза HFE достоверно ниже. Клиника ПКП у всех наблюдаемых больных не имела различий. Хронический вирусный гепатит С оценивается как фактор риска манифестации ПКП.

Ключевые слова. Молекулярно-генетическое исследование, мутации гена гемохроматоза HFE, поздняя кожная порфирия, экскреторный профиль порфиринов, метаболические нарушения, HCV-инфекция

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: EJUMQJ





HFE hemochromatosis gene polymorphism and porphyria cutanea tarda*

A. B. Krivosheev¹, M. A. Kondratova¹, A. A. Gurazheva², V. N. Maksimov^{1,2}

¹ Novosibirsk State Medical University, (52, Krasny prospect, Novosibirsk, 630091, Russia)

² Research Institute of Internal and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, (175/1, B. Bogatkova str., Novosibirsk, 630089, Russia)

For citation: Krivosheev A. B., Kondratova M. A., Gurazheva A. A., Maksimov V. N. HFE hemochromatosis gene polymorphism and porphyria cutanea tarda. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;212(4): 28–36. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-212-4-28-36

✉ **Corresponding author:**

Alexander B. Krivosheev
krivosheev-ab
@narod.ru

Alexander B. Krivosheev, doctor of medical Sciences, Professor of the Department of faculty therapy named after Prof. G. D. Zalessky; ORCID: 0000-0002-4845-8753

Kondratova Maria Alexandrovna, candidate of medical Sciences, assistant of the Department of faculty therapy named after Prof. G. D. Zalessky; ORCID: 0000-0002-7971-6479

Anna A. Gurazheva, ORCID: 0000-0003-1547-624X

Vladimir N. Maksimov, doctor of medical Sciences, Professor, head of laboratory of molecular genetic studies of therapeutic diseases; Professor, Department of biology and medical genetics; ORCID: 0000-0002-7165-4496

Summary

* Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal (p. II–III).

Purpose. To study the frequency of genotypes and alleles of C282Y and H63D mutations in the HFE gene in patients with porphyria cutanea tarda of the West Siberian region and their influence on the clinical and biochemical characteristics of the disease.

Materials and methods. We observed 14 patients with porphyria cutanea tarda (PCT), who underwent a comprehensive general clinical and instrumental examination. The indicators of the excretory profile of porphyrin metabolism indicators were purposefully determined, a molecular genetic examination was carried out to determine the genotypes and alleles of the C282Y and H63D mutations of the hemochromatosis gene HFE.

Results and discussion. Molecular genetic research found that the HFE gene mutation was found in 7 patients (50.0%). Polymorphism for the C282Y allele was found in 2 (14.3%) patients, and for the H63D allele — in 5 patients (35.7%). Risk factors for the manifestation of PCT included frequent alcohol consumption and chronic HCV infection. Genotype 1b was recorded more often (9 people), less often — genotype 3a (4 people). The excretory profile of porphyrin metabolism indices in patients of both groups exceeded the control values. Porphyrin metabolism parameters in patients without HFE gene mutations were significantly higher than those in patients without HFE gene mutations.

Conclusions. Polymorphism of the hemochromatosis gene HFE in PCT was detected in 50% of patients. The most common mutation was the H63D allele. The level of porphyrin metabolism disorders in patients with HFE hemochromatosis gene mutations is significantly lower. The clinical picture of PCT in all observed patients did not differ. Chronic viral hepatitis C is assessed as a risk factor for the manifestation of PCT.

Keywords. Molecular genetic research, mutations of the hemochromatosis gene HFE, porphyria cutanea tarda, excretory profile of porphyrins, metabolic disorders, HCV infection

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Идентификация гена HFE, который ассоциируется с развитием наследственного гемохроматоза 1-го типа стало значимым открытием в молекулярно-генетических исследованиях. У пациентов с наследственным гемохроматозом в гене HFE обнаружены две частые мутации C282Y и H63D [1]. По современным представлениям у 50–100% пациентов наследственный гемохроматоз ассоциирован с гомозиготным состоянием по аллелю C282Y, при этом происходит замена цистина в позиции 282

на тирозин в гене HFE [2–5]. Ген HFE расположен на коротком плече 6-й хромосомы человека около кластера генов главного комплекса гистосовместимости – major histocompatibility complex класса I (МНС I) [6]. Замены C282Y и H63D влияют на взаимодействие трансферринового рецептора с комплексом железа, сатурацию трансферрина и уровень ферритина сыворотки крови, т.е. регулируется состояние обмена железа [7]. Получены данные, которые свидетельствуют о высокой

предрасположенности лиц европейской расы к нарушениям обмена железа и мутации в гене HFE у них регистрируется существенно чаще [8]. Отклонения в показателях содержания железа часто наблюдаются при хронических заболеваниях печени. Гиперсидеринемия обнаруживается у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В или С [9,10,11]. Аналогичные нарушения наблюдаются при неалкогольном стеатогепатите [12, 13], алкогольной болезни печени [14, 15].

Носители аллеля 63D имеют повышенную вероятность заболевания спорадической формой поздней кожной порфирии (ПКП) [16, 17]. Имеются сообщения, что в 65–70% случаев больные ПКП являются гетеро- или гомозиготными носителями мутантного гена гемохроматоза HFE [18, 19]. При этом Roberts A. G. и соавт. [20] отмечают, что 44% пациентов с манифестной ПКП имеют мутации гена HFE по аллелю 282Y, который больше ответственен за синдром хронической перегрузки железом особенно в популяциях европейского происхождения [21]. Высокое содержание железа в сыворотке крови является частым и характерным симптомом у больных ПКП [22]. Повышенная частота мутаций по аллелям 282Y и 63D гена HFE при

ПКП и рассматривается одним из предрасполагающих факторов к развитию гиперсидеринемии или синдрому хронической перегрузки железом. На этом фоне часто наблюдается формирование стеатоза печени, который может трансформироваться в цирроз печени и существенно повышается риск развития гепатоцеллюлярной карциномы [13, 23]. Показано, что при неалкогольной жировой болезни печени мутации в гене HFE регистрируются у 32%, а дисметаболизм порфиринов – у 65% больных [24, 25, 26]. Хроническая HCV-инфекция, частые алкогольные эксцессы и/или хроническая алкогольная интоксикация оценивается одним из совокупных условий, провоцирующих расстройства порфиринового обмена [27–30]. Поэтому всем пациентам с ПКП обязательно должно проводиться обследование на мутации в гене HFE и вирусный гепатит С, которые в настоящее время рассматриваются как основные провоцирующие факторы риска манифестации ПКП. [31].

Цель работы. Изучение частоты генотипов и аллелей мутаций С282Y и Н63D в гене HFE у больных поздней кожной порфирией Западно-Сибирского региона и их влияние на клинические и биохимические особенности заболевания.

Материалы и методы

Наблюдали 14 больных (1 женщину и 13 мужчин) с манифестной ПКП в возрасте от 23 до 67 лет (средний возраст $46,7 \pm 3,3$ года). Больные обследованы в фазу манифестации и/или обострения заболевания. Поэтому всем пациентам был проведен 5-месячный курс лечения делагиллом с постепенным повышением дозы препарата (с 0,25 г/нед до 0,5 г/сут) и сокращением интервалов его приема (с 2 раз в неделю до 2 раз в день) [32]. По окончании курса лечения у всех больных была достигнута клинико-биохимическая ремиссия заболевания, которая характеризовалась стойким разрешением симптомов фотосенсибилизации кожи и снижением до нормальных значений предшественников порфиринов δ -аминолевулиновой кислоты (δ -АЛК), порфобилиногена (ПБГ) и фракций порфиринов: уропорфирина (УП) и копропорфирина (КП), при этом общее содержание экскреторных фракций порфиринов не превышало 200 нмоль/сут.

Проводилось комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование. На автоанализаторе Cobas Emira (Швейцария) определяли активность аминотрансфераз (АлАТ и АсАТ), содержание билирубина и его фракций, щелочную фосфатазу (ЩФ), гаммаглутамилтранспептидазу (ГГТП), показатели обмена железа (ферритин, концентрацию железа сыворотки крови, общую железосвязывающую способность сыворотки, рассчитывали коэффициент насыщения трансферрина железом). Методом иммуноферментного анализа на анализаторе Cobas Cor II (Швейцария) с использованием диагностикумов, выпускаемых ЗАО «Вектор Бест» (г. Новосибирск), верифицировали наличие маркеров гепатитов В и С (HBsAg и суммарные анти-HCV). При обнаружении суммарных

анти-HCV дополнительно методом полимеразной цепной реакции на термоциклере «Elmerr Perkin» в стандартном температурном режиме определяли HCV-РНК, а также методом обратной гибридизации проводили генотипирование HCV (стандартная автоматизированная методика).

Количественную оценку показателей порфиринового обмена проводили по экскреторному профилю. Концентрацию предшественников порфиринов δ -АЛК и ПБГ, а также фракции УП и КП в моче устанавливали методом хроматографии и спектрофотометрии с использованием тест-набора «Biosystems» (Испания). Генотипирование мутаций С282Y и Н63D в гене гемохроматоза HFE выполняли с помощью полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестрационных фрагментов. Финансирование данного раздела работы: молекулярно-генетический фрагмент исследования выполнен в рамках бюджетной темы № 122031700094–5.

Полученные данные оценивали дифференцированно. Результаты клинических и лабораторных исследований обрабатывали методом вариационной статистики. Сравнения уровня непрерывных показателей проводили после проверки нормальности их распределения по тесту Колмогорова–Смирнова. Если показатель отвечал критериям нормального распределения, то использовали однофакторный дисперсионный анализ. Если показатель не соответствовал критериям нормального распределения, то применяли тест Манна–Уитни для двух независимых выборок. Полученные результаты сравнивали с данными контрольной группы, которую составили 40 практически здоровых лиц. Различия между средними величинами считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведенное молекулярно-генетическое исследование позволило установить, что мутация гена HFE была обнаружена у 7 пациентов (50,0%). При этом аллель 282Y обнаружен у 2 (14,3%), а аллель 63D – у 5 больных (35,7%). Одним из обязательных условий проведения сравнительных исследований согласно принципам доказательной медицины является подтверждение сходства сравниваемых групп по клинико-статистическим признакам [33]. Поэтому, прежде чем приступить к анализу полученных данных, мы провели предварительную оценку пациентов, которые по результатам молекулярно-генетического исследования были разделены на две группы: 1-я группа – 7 пациентов с выявленной мутацией гена HFE; 2-я группа – 7 пациентов без мутации гена HFE.

Распределение больных по возрасту в обеих группах оказалось неоднозначными. У пациентов с мутацией гена HFE средний возраст оказался заметно выше. Однако достоверных различий с пациентами 2-й группы (без мутаций гена HFE) по этому показателю не обнаружено (табл. 1). Не отмечено также в сравниваемых группах существенных различий в распределении больных по клиническим формам ПКП и вариантам ее сезонного течения. Частота регистрации факторов риска, способствующих возникновению дисметаболизма порфиринов в обеих группы была одинаковой. К факторам риска, которые могли способствовать возникновению ПКП, у всех 14 больных относилось частое употребление алкоголя (крепкие напитки и пиво), у 13 – хроническая HCV-инфекция, которая у всех

пациентов была выявлена впервые. Поводом для соответствующего обследования послужила констатация у них ПКП, которая по современным представлениям оценивается как внепеченочное проявление хронической HCV-инфекции [34,35]. Преимущественно регистрировался генотип 1b (9 человек), реже – генотип 3a (4 человека). Кроме того, 9 пациентов на производстве или в быту длительное время контактировали с нефтепродуктами, в том числе с этилированным бензином, 5 – с тяжелыми металлами (ртуть, свинец), 3 – с нитросоединениями, бензолом и органическими растворителями. Патология печени была вариабельной. Стеатоз печени диагностирован у 1, хроническая HCV-инфекция на стадии гепатита – у 11, цирроз печени – у 2 и гепатоцеллюлярная карцинома – у 1 пациента (на фоне цирроза печени). Заболевания других внутренних органов наблюдались реже. Из них несколько чаще обнаруживалась патология эндокринной (нарушение углеводного обмена и аутоиммунный тиреоидит) и сердечно-сосудистой систем (артериальная гипертония) и преимущественно у пациентов с мутациями гена HFE. Напротив, патология органов пищеварения (гастроэзофагеальная болезнь и язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки), а также патология органов дыхания (хроническая обструктивная болезнь легких) регистрировались с одинаковой частотой. В группу другие заболевания включены псориаз, эпилепсия и синдром Шегрена. Таким образом, по клинико-статистическим данным, факторам риска, наблюдаемой патологии печени пациенты

Таблица 1.
Клинико-статистическая характеристика больных ПКП
Примечание.
*) Статистическая достоверность между группами обследованных

Показатель	Больные с мутацией гена HFE (n=7)		Больные без мутации гена HFE (n=7)		p*
	n	M±m,%	n	M±m,%	
Клинико-статистическая характеристика больных ПКП					
Возраст больных, годы	7	51,5±4,1	7	41,8±4,4	> 0,5
Вариант сезонного течения ПКП,%					
• весенне-летний	7	100,0	7	100,0	> 0,5
• летне-весенний	–	–	–	–	
Клиническая форма ПКП,%:					
• типичная	7	100,0	7	100,0	> 0,5
Факторы риска ПКП,%:					
• алкоголь	7	100,0	7	100,0	> 0,5
• HCV-инфекция:	7	100,0	6	85,7	
• нефтепродукты	4	57,1	5	71,4	
• тяжелые металлы	2	28,6	3	42,8	
• прочие	1	14,3	2	28,6	
Патология печени,%:					
Стеатоз печени	–	–	1	14,3	> 0,5
Хроническая HCV-инфекция:	7	100,0	6	85,7	
генотип 3a	3	42,9	1	14,3	
генотип 1b	4	57,1	5	71,4	
• Гепатит С	6	85,7	5	71,4	
• Цирроз печени (вирусно-токсический)	1	14,3	–	–	
• Гепатоцеллюлярная карцинома	–	–	1	14,3	
Сопутствующая патология других внутренних органов,%:					
• сердечно-сосудистая система	5	71,4	–	–	> 0,5
• эндокринная система	6	85,7	1	14,3	
• органы пищеварения	4	57,1	3	28,6	
• органы дыхания	1	14,3	1	14,3	
• другие	2	28,6	2	28,6	

Таблица 2.

Клинические дан-
ные больных ПКП

Примечание.

*) Различия

статистически
достоверны между
группами обследо-
ванных

Показатель	Больные с мутацией гена HFE		Больные без мутации гена HFE		p*
	n	M±m,%	n	M±m,%	
Возраст манифестации ПКП, годы	7	42,5±3,8	7	38,9±4,0	>0,5
Давность ПКП, годы	7	4,4±0,9*	7	1,3±0,7*	<0,02*
Длительность активной фазы ПКП, мес.	7	5,2±0,3*	7	3,7±0,6*	<0,05*
Дерматологические симптомы,%:					
• легкая ранимость кожи	7	100,0	7	100,0	> 0,5
• эрозии	7	100,0	7	100,0	
• пузыри	7	100,0	7	100,0	
• гиперпигментация	7	100,0	7	100,0	
• гипертрихоз	1	14,3	3	42,9	
• симптом «Зарева» и «Лимонной кожи»	4	57,1	4	57,1	
• ромбовидная исчерченность кожи	2	28,6	4	57,1	
• криоглобулинемия	1	14,3	1	14,3	
Субъективные жалобы, связанные с поражением печени,%:					
• отсутствие жалоб	1	14,3	3	42,9	> 0,5
• общая слабость	4	57,1	4	57,1	
• боли и ощущение тяжести в правом подреберье	3	42,9	4	57,1	
• кожный зуд	1	14,3	2	28,6	
• боли в суставах	1	14,3	–	–	
Физикальное обследование печени,%					
Размер печени,%:					
• нормальный	2	28,6	–	–	> 0,5
• гепатомегалия	5	71,4	7	100,0	
Симптомы портальной гипертензии,%					
Спленомегалия	1	14,3	1	14,3	> 0,5
Варикозное расширение вен пищевода	1	14,3	–		
Асцит					
Увеличение диаметра v. Porte	–		–		
и v. Lienalis	1	14,3	1	14,3	

обеих групп не имели принципиальных различий (табл. 1). Однако при анализе заболеваний внутренних органов отмечено доминирование патологии сердечно-сосудистой и эндокринной систем у пациентов с мутацией гена HFE.

Манифестация ПКП наступила в возрасте от 22 до 59 лет (средний возраст 43,4±2,6 года), а ее продолжительность на момент комплексного обследования варьировала от 2 месяцев до 8 лет (в среднем 2,5±0,7 года).

Вместе с тем на фоне мутаций гена HFE возраст пациентов при манифестации ПКП был несколько выше, чем у больных 2-й группы (без мутаций гена HFE), но достоверных различий не обнаружено (табл. 2). Однако давность ПКП, а также длительность фазы активной стадии болезни оказались достоверно более продолжительными у пациентов с мутациями гена HFE (табл. 2).

Больные были обследованы в фазу манифестации и/или обострения ПКП. На этой стадии болезни у пациентов обеих групп регистрировались дерматологические симптомы, которые можно разделить на две группы. В 1-ю группу следует отнести симптомы острой фазы заболевания: легкую ранимость кожи при механическом воздействии на открытых поверхностях кожного покрова, как правило, тыльная поверхность кистей, и симптомы фотосенсибилизации: появление пузырей и эрозий на открытых участках кожи (кисти, ушные раковины, лицо, шея) (рис. 1 и 2 на цветной вклейке в журнал). Эти симптомы наблюдались у всех пациентов и не имели клинических различий

(табл. 2). Во 2-ю группу симптомов следует отнести изменения, которые формируются на фоне ПКП. У большинства пациентов наблюдалась диффузная гиперпигментация кожи лица, шеи, области декольте, приобретая при этом характерный бронзовый оттенок, так называемый симптом «Зарева» (рис. 3). В местах разрежившихся эрозий возникали очаги гиперпигментации или атрофии кожи (рис. 1). К более редким симптомам можно отнести гипертрихоз в лобно-височной области (рис. 4), ромбовидную исчерченность кожи задней поверхности шеи и криоглобулинемический васкулит (рис. 5). Симптомы 2-й группы по частоте регистрации и клиническим проявлениям не имели различий у наблюдаемых больных.

При анализе субъективных жалоб больных следует отметить, что у части пациентов жалобы отсутствовали, причем у половины больных 2-й группы (без мутаций гена HFE). Такие жалобы как общая слабость, которая больше ассоциируется с гепатотропной вирусной инфекцией, ощущение боли и чувства тяжести в правом подреберье регистрировались в обеих группах с одинаковой частотой. Кожный зуд и боли в суставах наблюдались значительно реже (табл. 2). Гепатомегалия при физикальном обследовании и в ходе проведения ультразвукографии органов брюшной полости обнаружена у половины больных 1-й группы и у всех пациентов 2-й группы. Симптомы портальной гипертензии (спленомегалия, асцит, варикозное расширение вен пищевода, увеличение диаметра v. Porte более 1,1 см и v. Lienalis более 0,8 см)

верифицированы только у 2 пациентов, у которых отмечено формирование цирроза печени (табл. 2).

Особый интерес у обследованных пациентов представляет состояние порфиринового обмена, показатели которого являются главными критериями для верификации манифестации ПКП. Наши данные показали, что в экскреторном профиле уровни предшественников порфиринов (δ -АЛК и ПБГ), а также фракций порфиринов (УП и КП) у пациентов обеих групп превышали контрольные значения (табл. 3). Вместе с тем все показатели экскреторного профиля порфиринового обмена (δ -АЛК, ПБГ, УП, КП) у пациентов без мутаций гена HFE (2-я группа) были достоверно выше аналогичных показателей у больных 1-й группы (табл. 3).

Не менее важное значение имели показатели функции печени. Активность аминотрансфераз (АлАТ и АсАТ) в обеих группах оказалась достоверно выше контрольных значений, но между сравниваемыми группами различий не наблюдалось. Общий билирубин и его прямая фракция у пациентов 1-й группы (с мутацией гена HFE) достоверно превышали не только контрольные значения, но и аналогичные значения больных 2-й группы (без мутаций гена HFE). У пациентов 2-й группы оказался заметно повышенным только уровень щелочной фосфатазы (табл. 3). При анализе показателей обмена железа (железо сыворотки крови, коэффициент насыщения трансферрина железом, ферритин) у больных 1-й группы наблюдалась стойкая тенденция их достоверного доминирования в сравнении с аналогичными показателями у пациентов 2-й группы (табл. 3).

При оценке маркеров алкогольного поражения печени (учитывая алкогольный анамнез пациентов) следует отметить, что все скрининговые маркеры хронической алкогольной интоксикации (коэффициент ДеРитиса – соотношение АсАТ/АлАТ, гамма-глутамилтранспептидаза, углеводно-дефицитный

трансферрин) были существенно выше контрольных значений у пациентов обеих групп (табл. 3).

Полученные нами результаты позволяют обсудить ряд вопросов. Имеются сообщения, что от 43,9 до 73,0% больных ПКП могут являться гетеро- или гомозиготными носителями мутантного гена гемохроматоза HFE по аллелям 282Y и 63D [20, 28]. На основании мета-анализа литературы и клинико-генетических исследований установлено, что полиморфизм гена HFE у пациентов ПКП почти в 3 раза чаще регистрируется по аллелю 63D (табл. 4) и регистрируется с одинаковой частотой в странах Западной и Восточной Европы, составляя в среднем 36,8%, Южной Америке – 38,4% и США – 37,1% (табл. 4). Полиморфизм гена HFE по аллелю 282Y чаще обнаруживался у больных ПКП в Западной и Восточной Европе – 20,5%, несколько реже в США – 17,6% и крайне редко в Южной Америке – 3,3%. Небольшое количество личных наблюдений не дает возможности судить о распространенности данной мутации у больных ПКП в Российской Федерации. Однако наши данные укладываются в среднестатистические показатели, опубликованные в мировой литературе (табл. 4). Следует подчеркнуть, что клиническая картина ПКП, факторы риска ее провоцирующие, жалобы, данные физикального обследования и дерматологические симптомы у больных обеих групп принципиальных различий не имели. Только давность заболевания и особенно длительность активной фазы болезни при наличии мутаций гена HFE оказались достоверно выше.

В нашем исследовании чаще регистрировалась мутация гена гемохроматоза HFE по аллелю 63D, что согласуется с данными других авторов [18, 19]. Анализируя состояние порфиринового обмена, следует отметить, что манифестация и/или обострение ПКП на фоне мутаций гена гемохроматоза HFE, т.е. появление симптомов фотосенсибилизации

Таблица 3.

Показатели порфиринового обмена и функции печени у больных ПКП (M $\pm$ m)

Примечание. Различия статистически достоверны (p < 0,001–0,05) *) с контролем, **) с контролем и между группами обследованных

Показатель	Контроль (n=40)	Больные с мутацией гена HFE (n=7)	Больные без мутации гена HFE (n=6)
Показатели экскреторного профиля порфиринового обмена			
δ -аминолевулиновая кислота, нмоль/сут	221,3 $\pm$ 38,1	450,4 $\pm$ 57,4*	742,0 $\pm$ 43,1**
Порфобилиноген, нмоль/сут	17,4 $\pm$ 4,4	39,2 $\pm$ 1,1**	50,3 $\pm$ 3,1**
Уропорфирин, нмоль/сут	13,8 $\pm$ 2,9	2560,7 $\pm$ 450,7*	5075,5 $\pm$ 831,1**
Копропорфирин, нмоль/сут	54,1 $\pm$ 5,1	499,7 $\pm$ 70,0*	950,1 $\pm$ 144,3**
Показатели функции печени			
АлАТ, мкмоль/л	0,40 $\pm$ 0,05	1,16 $\pm$ 0,36*	1,03 $\pm$ 0,18*
АсАТ, мкмоль/л	0,30 $\pm$ 0,05	0,62 $\pm$ 0,13*	0,65 $\pm$ 0,08*
Билирубин общий, мкмоль/л	12,6 $\pm$ 1,6	21,4 $\pm$ 1,8**	14,8 $\pm$ 1,9
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,5 $\pm$ 0,2	9,1 $\pm$ 2,3**	1,9 $\pm$ 1,1**
Щелочная фосфатаза, U/l	175,2 $\pm$ 9,8	167,4 $\pm$ 12,2	222,7 $\pm$ 16,4**
Показатели обмена железа			
Железо сыворотки крови, мкмоль/л	16,1 $\pm$ 1,0	35,6 $\pm$ 2,6**	26,9 $\pm$ 2,8*
Коэффициент насыщения трансферрина железом, %	21,2 $\pm$ 1,9	55,8 $\pm$ 4,7**	20,5 $\pm$ 8,9
Ферритин, мкг/л	226,8 $\pm$ 38,4	480,0 $\pm$ 16,4**	201,0 $\pm$ 9,9
Маркеры алкогольного поражения печени			
Индекс ДеРитиса (АсАТ/АлАТ)	0,35 $\pm$ 0,05	0,79 $\pm$ 0,28*	0,72 $\pm$ 0,14*
Гаммаглутамилтранспептидаза, ед/л	31,3 $\pm$ 3,3	275,7 $\pm$ 93,2*	262,8 $\pm$ 92,8*
Углеводно-дефицитный трансферрин, г/л	2,67 $\pm$ 0,06	3,72 $\pm$ 0,28*	2,88 $\pm$ 0,32

Таблица 4.
Частота регистра-
ции полиморфиз-
ма аллелей C282Y
и H63D гена HFE
у больных мани-
фестной поздней
кожной порфирии

Авторы	Страна	Число обследо- ванных	Без мутаций гена HFE		Мутация C282Y		Мутация H63D	
			n	%	n	%	n	%
Stolzel U. et al. [21]	Германия	62	16	25,8	20	32,3	26	41,9
Bonkovsky H.L. et al. [28]	США	52	33	63,5	11	21,2	8	15,4
Egger N.G. et al. [37]	США	39	10	25,6	11	28,2	18	46,2
Jalil S. et al. [38]	США	143	67	46,8	5	3,5	71	49,7
Castiella A. et al. [39]	Испания	54	33	61,1	3	5,6	18	33,3
Vieira F.M.J. et al. [40]	Бразилия	60	35	58,3	2	3,3	23	38,4
Frank J. et al. [41]	Чехия	51	21	41,2	12	23,5	18	35,3
Наши данные	Россия	14	7	50,0	2	14,3	5	35,7
Всего:		475	222	46,7	66	13,9	187	39,4

кожи, возникали при значительно меньшей концентрации фракций порфиринов и их предшественников. Также было ожидаемо, что все показатели обмена железа оказались достоверно выше у пациентов ПКП с мутациями в гене гемохроматоза HFE. Напротив, унифицированные показатели функции печени достоверно в обеих группах превышали контрольные значения, но при этом по этим показателям различий между группами обследованных не выявлено.

Причинная роль этанола среди факторов риска манифестации ПКП не вызывает сомнений [32]. Диагностика данного фактора должна быть комплексной. По нашим данным в первую очередь необходим тщательный сбор анамнеза, в том числе и у родственников, и комплексное биохимическое исследование. Такие специфические показатели как коэффициент ДеРитиса (более 1,2), гаммаглутамилтранспептидаза (по нашим данным более 7 норм) и повышенный уровень углеводно-дефицитного трансферрина (более 3,6 г/л) могут с большой вероятностью свидетельствовать о хронической алкогольной интоксикации.

В современной литературе этиологическая роль хронической гепатотропной инфекции, обусловленной вирусом гепатита С (HCV) как триггерного фактора при ПКП рассматривается в сложной взаимосвязи с другими факторами риска (накопление порфиринов и отложение железа в гепатоцитах и перипортальных трактах, хроническая алкогольная интоксикация, генетическая предрасположенность и др.) и считается одним из важных компонентов многофакторного патогенетического механизма, способствующего возникновению и прогрессированию нарушений метаболизма порфиринов [32]. Хроническая HCV-инфекция как один из вероятных этиологических факторов манифестации ПКП нами была обнаружена у 13 из 14 больных (92,8%). G. H. Elder и M. Worwood [36] выдвигают предположение, что инфекция вируса гепатита С и мутация гена гемохроматоза H63D могут синергизировать и приводить к манифестации ПКП, тогда как мутация C282Y может вызывать клинические проявления ПКП независимо от вирусного заболевания печени.

Выводы

1. Мутации в гене гемохроматоза HFE при ПКП выявлены у 50% больных. Чаще регистрировалась мутация H63D.
2. При манифестации и/или обострении ПКП уровень нарушений порфиринового обмена у больных с мутациями гена гемохроматоза HFE достоверно ниже.
3. На фоне мутаций гена гемохроматоза HFE зарегистрированы более выраженные нарушения в обмене железа.
4. Клиническая симптоматика ПКП у всех наблюдаемых больных не имела различий.
5. Хронический вирусный гепатит С оценивается как фактор риска манифестации ПКП.

P. S.

Данная статья посвящена памяти моего отца Кривошеева Бориса Никифоровича, д.м.н., профессора, который более 20 лет заведовал кафедрой кожных и венерических болезней Новосибирского государственного медицинского университета и более 45 лет изучал проблемы порфирий. Идея статьи родилась в 2009 году, но завершить ее получилось только сейчас. Я очень благодарен моим коллегам и соавторам, которые мне помогли завершить данную работу.

Литература | References

- Mikhailova S. V. Polymorphism of the gene of hereditary hemochromatosis HFE in the population of Siberia. Author's abstract Cand. honey. sciences. Novosibirsk. 2010:19 p. (in Russ.)
Михайлова С. В. Полиморфизм гена наследственного гемохроматоза HFE у населения Сибири. Автореф. канд. мед. наук. Новосибирск. –2010. –С.19.
- Schiff E.R., Sorrel M. F., Maddrey W. C. Liver disease according to Schiff. Alcoholic, medicinal, genetic and metabolic diseases. Transl. from English. Moscow. GEOTAR-Media. 2011. (in Russ.)
Шифф Ю. Р., Соррел М. Ф., Мэддрей У. С. Болезни печени по Шиффу. Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медия. 2011.
- Voloshin N.B., Venzhina Yu. Yu., Kazakova N. L., Voloshina I. O. Hereditary hemochromatosis (case from practice). *Pharmateca. Special issue gastroenterology / hepatology*. 2017: 100–103. (in Russ.)
Волошина Н. Б., Венжина Ю. Ю., Казакова Н. Л., Волошина И. О. Наследственный гемохроматоз (случай из практики). Фарматека. Специальный выпуск гастроэнтерология/гепатология. 2017: 100–103.
- Cardoso E. M., Stal P., Hagen K., Cabeda J. M., Esin S., de Sousa M., Hultcrantz R. HFE mutations in patients with hereditary haemochromatosis in Sweden. *J. Intern. Med*. 1998; 243 (2): 203–208. doi: 10.1046/j.1365–2796.1998.00270.x.
- Papanikolaou G., Politou M., Terpos E., Fourlemadis S., Sakelaropoulos N., Loukopoulos D. Hereditary hemochromatosis: HFE mutation analysis in Greeks reveals genetic heterogeneity. *Blood Cells Mol. Dis*. 2000; 26 (1): 163–168. doi: 10.1006/bcmd.2000.0292.
- Feder J. N., Penny D. M., Irrinki A. et al. The hemochromatosis gene product complexes with the transferrin receptor and lowers its affinity for ligand binding. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 1998; 95: 1472–1477. doi: 10.1073/pnas.95.4.1472.
- Waheed A., Parkkila S., Zhou X. Y. et al. Hereditary hemochromatosis. Effects of C282Y and H63D mutations on association with β_2 -microglobulin, intracellular processing, and cell surface expression of the HFE protein in COS-7 cells. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 1997; 94 (12): 384–389. doi: 10.1073/pnas.94.23.12384.
- Mikhailova S. V., Kobzev V. F., Romashenko A. G. et al. Distribution of alleles C282Y, H63D and S65C of the HFE gene and predisposition to disorders of iron metabolism in Russian populations. *Rus. J. Gastroenterol. Hepatol. Coloproctol*. 2001; 11 (4): 13–17. (in Russ.)
Михайлова С. В., Кобзев В. Ф., Ромашенко А. Г. и др. Распространение аллелей C282Y, H63D и S65C гена HFE и предрасположенность к нарушениям метаболизма железа в популяциях России. Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2001; 11 (4): 13–17.
- Kulagina E. A., Kurilovich S. A., Maksimov V. N. et al. Clinical and genetic investigation of iron overload syndrome in chronic diffuse liver diseases. *Bulletin SB RAMS*. 2009; 3: 36–41. (in Russ.)
Кулагина Е. А., Курилович С. А., Максимов В. Н. и др. Клинико-генетическое исследование синдрома перегрузки железа при хронических диффузных заболеваниях печени. Бюллетень СО РАМН. 2009; 3: 36–41.
- German E. N., Bueverov A. O., Mayevskaya M. V. et al. Hyperferritinemia in a patient with chronic hepatitis C. *Rus. J. Gastroenterol. Hepatol. Coloproctol*. 2009; 19 (1): 71–77. (in Russ.)
Герман Е. Н., Буюверов А. О., Маевская М. В. и др. Гиперферритинемия у больного хроническим гепатитом С. Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2009; 19 (1): 71–77.
- Bogush L. S. Algorithm for diagnosing disorders of iron metabolism in patients with chronic diffuse liver diseases. *Health and ecology problems*. 2015; 1: 142–148. (in Russ.)
Богуш Л. С. Алгоритм диагностики нарушений обмена железом у больных хроническими диффузными заболеваниями печени. Проблемы здоровья и экологии. 2015; 1: 142–148.
- Bonkovsky H. L., Jawaideh Q., Tortorelli K. et al. Non-alcoholic steatohepatitis and iron: increased prevalence of mutation of the HFE gene in nonalcoholic steatohepatitis. *J. Hepatol*. 2000. 33. (5). 1024–1026. doi: 10.1016/S0168–8278(99)80032–4.
- Mekhtiev S. N., Mekhtieva O. A. Iron overload syndrome in chronic liver disease: focus on non-alcoholic fatty liver disease. *Attending doctor*. 2017; 12: 2–7. (in Russ.)
Мехтиев С. Н., Мехтиева О. А. Синдром перегрузки железом при хронических заболеваниях печени: фокус на неалкогольную жировую болезнь печени. Лечащий врач. 2017; 12: 2–7.
- Khazanov A. I., Plyusnin S. V., Belyakin S. A. et al. Alcoholic liver disease. Moscow. LUX PRINT LLC. 2008. (in Russ.)
Хазанов А. И., Плюснин С. В., Белякин С. А. и соавт. Алкогольная болезнь печени. М.: ООО ЛЮКС ПРИНТ. 2008.
- Maev I. V., Abdurakhmanov D. T., Andreev D. N., Dicheva D. T. Alcoholic liver disease: current state of the problem. *Therapeutic archive*. 2014; 86 (4): 103–107. (in Russ.)
Маев И. В., Абдурахманов Д. Т., Андреев Д. Н., Дичева Д. Т. Алкогольная болезнь печени: современное состояние проблемы. Терапевтический архив. 2014; 86 (4): 103–107.
- Kratka K., Dostalikova-Cimburova M., Michalikova H. et al. High prevalence of HFE gene mutations in patients with porphyria cutanea tarda in the Czech Republic. *Br. J. Dermatol*. 2008; 159 (3): 585–590. doi: 10.1111/j.1365–2133.2008.08693.x.
- Young L. C. Porphyria Cutanea Tarda Associated With Cys282Tyr Mutation in HFE Gene in Hereditary Hemochromatosis: A Case Report and Review of the Literature. *Cutis*. 2007; 80 (5): 415–418.
- Sampierito M., Piperno A., Lupica L. et al. High prevalence of the His63Asp HFE mutation in Italian patients with porphyria cutanea tarda. *Hepatology*. 1998; 27 (1): 181–184. doi: 10.1002/hep.510270128.
- Stuart K. A., Busfield F., Jazwinska E. C. et al. The C282Y mutation in the haemochromatosis gene (HFE) and hepatitis C virus infection are independent cofactors for porphyria cutanea tarda in Australian patients. *J. Hepatol*. 1998; 28 (3): 404–409. doi: 10.1016/S0168–8278(98) 80313–9.
- Roberts A. G., Whately S. D., Morgan R. R., Elder G. H. Increased frequency of the haemochromatosis Cys282Tyr mutation in sporadic porphyria cutanea tarda. *Lancet*. 1997; 349 (9048): 321–323. doi: 10.1016/S0140–6736 (96) 09436–6.
- Stölzel U., Köstler E., Schuppan D. et al. Hemochromatosis (HFE) gene mutations and response to chloroquine

- in porphyria cutanea tarda. *Arch. Dermatol.* 2003; 139 (3): 309–313. doi: 10.1001/archderm.139.3.309.
22. Lamoril J., Andant C., Gouya L. et al. Hemochromatosis (HFE) and transferring receptor-1 (TFR1) genes in sporadic porphyria cutanea tarda (sPCT). *Cell Mol. Biol.* 2002; 48 (1): 33–41.
 23. Allen K. J., Gurrin L. C., Constantine C. C. et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 221–230. doi: 10.1056/NEJMoa073286
 24. Gmyza O. A. The state of porphyrin metabolism in non-alcoholic fatty liver disease. Author's abstract dis. Cand. medical sciences. Novosibirsk. 2013. (in Russ.).
Гмыза О. А. Состояние порфиринового обмена при неалкогольной жировой болезни печени. Автореф. дис. канд. мед наук. Новосибирск. 2013.
 25. Krivosheev A. B., Maksimov V. N., Voevoda M. I. et al. Alleles C282Y and H63D of the HFE gene, insulin resistance and predisposition to impaired porphyrin metabolism in non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2015; 115 (3): 39–44. (in Russ.)
Кривошеев А. Б., Максимов В. Н., Воевода М. И. и соавт. Аллели C282Y и H63D гена HFE, инсулинорезистентность и предрасположенность к нарушению порфиринового обмена при неалкогольной жировой болезни печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; 115 (3): 39–44.
 26. Kondratova M. A., Kuimov A. D., Maksimov V. N. et al. The frequency of the HFE gene polymorphism in patients with non-alcoholic fatty liver disease, features of metabolic disorders. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2017; 145 (9): 18–24 (in Russ.)
Кондратова М. А., Куимов А. Д., Максимов В. Н. и соавт. Мутации в гене HFE у больных неалкогольной жировой болезнью печени, особенности обменных нарушений. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 145 (9): 18–24.
 27. Teplyuk N. P., Vertieva E. Yu., Ignatiev D. V., Javakhshvili I. S. Porphyria cutanea tarda with chronic hepatitis C. *Rus. J. Skin. Venerol. Dis.* 2016; 19 (1): 17–20. (in Russ.). doi: 10.18821/1560-9588-2016-19-1-17-20.
Теплюк Н. П., Вертиева Е. Ю., Игнатьев Д. В., Джавахшвили И. С. Поздняя кожная порфирия на фоне хронического гепатита С. Рос. жур. кож. вен. бол. 2016; 19 (1): 17–20. doi: 10.18821/1560-9588-2016-19-1-17-20.
 28. Bonkovsky H., Poh-Fitzpatrick M., Pimstone N. et al. Porphyria cutanea tarda, Hepatitis C, and HFE gene mutation in North America. *Hepatology.* 1998; 27 (6): 1661–1669. doi: 10.1002/hep.510270627.
 29. Bulaj Z. J., Phillips S., Ajioka R. S. Hemochromatosis genes and other factors contributing to the pathogenesis of porphyria cutanea tarda. *Blood.* 2000; 95: 1565–1571. doi: 10.1182/blood.V95.5.1565.005k42_1565_1571.
 30. Chiavérini C., Halimi G., Ouzan D. et al. Porphyria cutanea tarda, C282Y, H63D and S65C HFE gene mutations and hepatitis C infection: a study from southern France. *Dermatology.* 2003; 206 (3): 212–216. doi: 10.1159/000068895.
 31. Adashek M., Yunce M., Skorupan N. The dual of porphyria cutanea tarda and hemochromatosis. *Austin Hematology.* 2017; 2 (2): 1013–1015.
 32. Krivosheev B. N., Kuimov A. D., Krivosheev A. B. Diseases of internal organs with manifest and latent disorders of porphyrin metabolism. Moscow. INFRA-M, 2018. (in Russ.)
Кривошеев Б. Н., Куимов А. Д., Кривошеев А. Б. Заболевания внутренних органов при манифестных и латентных нарушениях порфиринового обмена. М.: ИНФРА-М, 2018.
 33. Yakhontov D. A. Evidence-based medicine in questions and answers. Novosibirsk. Printing house. 2012. (in Russ.)
Яхонтов Д. А. Доказательная медицина в вопросах и ответах. Новосибирск, Печатный дом. 2012.
 34. Krivosheev B. N., Krivosheev A. B. Hepatitis C virus and skin diseases. Part 1. *Rus. J. Skin Ven. Dis.* 2008; 5: 43–49. (in Russ.)
Кривошеев Б. Н., Кривошеев А. Б. Вирус гепатита С и болезни кожи. Часть 1. Рос. жур. кож. вен. бол. 2008; 5: 43–49.
 35. Gaifullina E. G., Khaertynova I. M., Mangusheva Ya. R. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection: late cutaneous porphyria on the background of antiviral therapy. *Pract. Med.* 2012; 1 (56): 26–28. (in Russ.)
Гайфуллина Э. Г., Хаертынова И. М., Мангушева Я. Р. Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции: поздняя кожная порфирия на фоне противовирусной терапии. Практич. мед. 2012; 1(56): 26–28.
 36. Elder G. H., Morwood M. Mutation in the hemochromatosis Gene Pjrpria Cutanea Tarda, and Iron Overload. *Hepatology.* 1998; 27 (1): 289–291. doi: 10.1002/hep.510270142.
 37. Egger N. G., Goeger D. E., Payne D. A. et al. Porphyria cutanea tarda. Multiplicity of risk factors including HFE mutations, hepatitis C, and inherited uroporphyrinogen decarboxylase deficiency. *Dig. Dis. Sci.* 2002; 47: 419–426. doi: 10.1023/A:1013746828074.
 38. Jalil S., Grady J. J., Lee C., Anderson K. E. Associations among behavior-related susceptibility factors in porphyria cutanea tarda. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 8 (3): 297–302. doi: 10.1016/j.cgh.2009.11.017.
 39. Castiella A., Zapata E., de Juan M. D. et al. Porphyria cutanea tarda. An analysis of HFE gene mutation, hepatitis viruses, alcohol intake, and other risk factors in 54 patients from Guipuzcoa, Basque Country, Spain. *Liver J Inter Associat. Study Liver.* 2012; 32 (10): 1597. doi: 10.1111/j.1478-3231.2012.02834.x.
 40. Viera F. M. J., Cancado E. L. R., Nakhle M. C., et al. Precipitating factors of porphyria cutanea tarda in Brazil with emphasis on hemochromatosis gene (HFE) mutations. Study of 60 patients. *An. Bras. Dermatol.* 2013; 88 (4): 530–540. doi: 10.1590/abd1806-4841.20132048.
 41. Frank J., Poblete-Gutierrez P., Weiskirchen R. et al. Hemochromatosis gene sequence deviations in German patients with porphyria cutanea tarda. *Physiol Res.* 2006; 55 Suppl 2: S75–83. doi: 10.33549/physiol-res.930000.55.S2.75.

To article

HFE hemochromatosis gene polymorphism and porphyria cutanea tarda (p. 28–36)

Рис. 1. Симптомы фотосенсибилизации тыльной поверхности кистей.
Fig. 1. Symptoms of photosensitivity of the back surface of the hands.



Рис. 2. Симптомы фотосенсибилизации на коже ушной раковины: эрозии и пузыри.
Fig. 2. Symptoms of photosensitivity on the skin of the auricle: erosions and blisters.



1. пузыри, 2. эрозии, 3. очаги депигментации.
1. blisters, 2. erosions, 3. foci of depigmentation.

Рис. 3. Диффузная гиперпигментация кожи лица, шеи, области декольте, симптом «Зарева»
Fig. 3. Diffuse hyperpigmentation of the skin of the face, neck, decollete – a symptom of “Zaryov”



Рис. 4. Гипертрихоз лобно-височной области и эрозии кожи лица.
Fig. 4. Hypertrichosis of the frontotemporal region and erosion of the facial skin



Рисунок 5.
Криоглобулинемический васкулит
Figure 5.
Cryoglobulinemia vasculitis

